

## Перегруппировка циклопропилзамещенных бензимидазолов и тиазолов в конденсированные азолы

Саликов Р.Ф.,\* Томилов Ю.В., Платонов Д.Н., Фрумкин А.Е., Липилин Д.Л.

Учреждение Российской академии наук Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Ленинский пр., 47, Москва. Тел./Факс: 499 135 6390; E-mail: tom@ioc.ac.ru

В данной работе нами представлена методология синтеза конденсированных гетероциклических соединений путем термической перегруппировки гидрогалогенидов циклопропилазолов, в частности циклопропилзамещенных бензимидазолов и тиазолов. Нами выявлен ряд закономерностей, регулирующих данную реакцию. Установлено, что введение электроноакцепторных заместителей в бензольное кольцо повышает скорость наблюдаемых превращений. Введение заместителей в положение 1 циклопропанового кольца оказывает малое влияние на скорость перегруппировки, в то время как введение алкильных (арильных) заместителей в положение 2 замедляет этот процесс, причем в этом случае полярность среды оказывает заметное влияние на направление раскрытия циклопропанового кольца.

### Введение

Известно,<sup>1</sup> что протонированные иминоциклопропаны и родственные им соединения способны претерпевать термическую перегруппировку с образованием пятичленных азатетрациклов, называемую иминоциклопропан–пирролиновой перегруппировкой. К настоящему времени данная перегруппировка довольно подробно изучена для производных циклопропилиминов, а также циклопропилтиометилимидатов. Однако в ряду гетероциклических соединений известно лишь два примера аналогичной перегруппировки.

Иминоциклопропан–пирролиновая перегруппировка  $\alpha$ -циклопропилазолов, которые по сути являются аналогами иминоциклопропанов, в которых иминовый фрагмент является частью гетероароматического цикла, может быть довольно универсальным подходом к синтезу конденсированных азолов. Целью настоящей работы является изучение иминоциклопропан–пирролиновой перегруппировки  $\alpha$ -циклопропилазолов и разработка метода синтеза конденсированных 2,3-дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]имидазолов и солей производных 6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-б]тиазолия.<sup>2</sup>

### Результаты и обсуждение

Для исследования закономерностей протекания иминоциклопропан–пирролиновой перегруппировки циклопропилазолов в качестве модельной была использована перегруппировка 2-циклопропил-1Н-бензимидазола (схема 1). Реакции проводили путем нагревания гидрогалогенидов циклопропилбензимидазола в различных растворителях или в их отсутствии, а также при сплавлении индивидуального бензимидазола с гидро-галогенидами аммония (табл. 2). Степень конверсии **1** в соли описанного ранее дигидро-1Н-пирроло[1,2-а]бензо[d]имидазола **2** определяли с помощью спектров ЯМР <sup>1</sup>H.

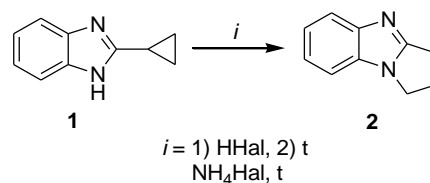


Схема 1

Было установлено, что в ряду гидрогалогенидов **1** HHal при переходе от хлоридов к иодидам происходит увеличение скорости реакции в несколько раз. Это различие достаточно велико чтобы, несмотря на несколько меньшую доступность бромидов и иодидов по сравнению с хлоридами, выбрать именно их для использования в данной реакции. Степень конверсии существенно зависит также от температуры проведения процесса и природы растворителя. Так, если в декалине при 150°C в течение 2.5 ч в случае гидробромидов конверсия составляет лишь 5%, то при 190°C при том же самом времени реакции перегруппировка проходит нацело. В полярных растворителях при одинаковом времени и температуре проведения реакции степень конверсии также заметно увеличивается. Например, конверсия гидробромидов при 150°C в декалине в течение 2.5 ч составляет ~5%, а в циклогексаноне за 1 ч — 65%.

Табл. 1.

Условия	Т (°C)	Время (мин)	Конверсия (%)		
			Cl	Br	I
Ксилол	140	150	—	—	6
Декалин	150	150	—	5	—
Декалин	190	150	96	100	100
Циклогексанон	150	60	25	65	80
ДМФА	150	60	5	20	65
Без растворителя	200	10	55	100	100

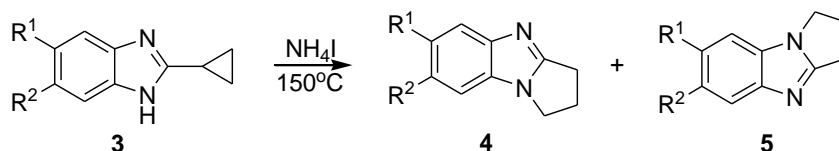


Схема 2

Табл. 2.

№	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Время (ч)	Выход, %	4 : 5
<b>3a</b>	NO <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	0.5	83	—
<b>3b</b>	NO <sub>2</sub>	H	0.7	58	45:55
<b>3c</b>	Me	H	2.5	55	56:44
<b>3d</b>	MeO	H	6	76	60:40

Далее мы изучили данную перегруппировку в ряду замещенных циклопропилбензимидазолов **3a–d**, которые были превращены в 2,3-дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазолы **4a–d**, **5b–d** путем сплавления с иодидом аммония при 150°C в отсутствие растворителя (схема 2, табл. 2). Эта процедура оказалась особенно оправданной в случае нитро- (**3b**) и динитро- (**3a**) производных с акцепторными заместителями, образование гидрогалогенидов которых затруднено вследствие их низкой основности. В случае же метокси-производного **3d** использование гидрогалогенидов невозможно из-за расщепления связи C–O в условиях проведения реакции.

Введение в молекулу электроноакцепторных заместителей, таких как нитрогруппа, приводит к ускорению реакции, в то время как донорных заместителей (Me или OMe) – к ее замедлению. Так, перегруппировка **3d** в данных условиях завершается за 6 ч, в то время как нитропроизводного **3b** — за 40 мин (табл. 2).

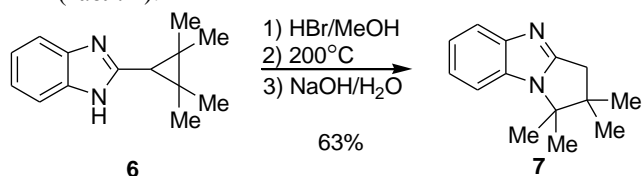


Схема 3

При этом перегруппировка оказалась неселективной при использовании несимметрично замещенных бензимидазолов **3b–d**: в результате реакции образуется смесь двух изомеров с незначительным преобладанием изомеров **4c–d** для донорных заместителей и изомера **5b** в случае нитропроизводного. Это объясняется тем, что наиболее нуклеофильным является тот из двух атомов азота имидазольного кольца в исходном имидазоле, который находится либо в пара-положении к донорным заместителям в случае соединений **3c–d**, либо в мета-положении к акцепторной группе для соединения **3b**.

Были также изучены перегруппировки 2-циклопропилбензимидазолов с заместителями в циклопропановом кольце.

Нами было обнаружено, что алкильные заместители во втором и третьем положениях циклопропанового кольца существенно замедляют реакцию. Так, гидробромид тетраметил-2-циклопропилбензимидазола **6** перегруппировывается в **7** за 4 часа, в то время как незамещенный азол в тех же условиях перегруппировывается за 10 мин.

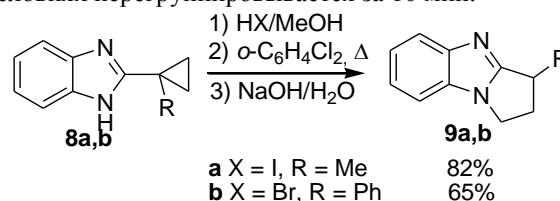


Схема 4

При этом азолы с заместителем в первом положении (**8a,b**) перегруппировываются со скоростью, сравнимой со скоростью перегруппировки 2-циклопропилбензимидазола. По-видимому, это связано с донорной стабилизацией образующейся двойной связи.

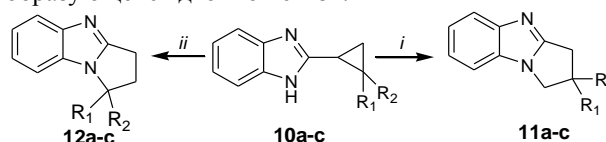


Схема 5

При перегруппировке несимметрично замещенных 2-циклопропилбензимидазолов **10a–c** образуется смесь изомеров (схема 5, табл. 3). Однако нам удалось контролировать направление реакции изменением полярности растворителя. В слабо-полярном дихлорбензоле реакция протекает с образованием 2-замещенных продуктов **11a–c**. В полярном N-метилпирролидоне образуются преимущественно 1-замещенные продукты **12a–c**.

Табл. 3

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Условия реакции	Выход
Me	H	<i>i</i> : HI, метилпирролидон, Δ	56
Me	H	<i>ii</i> : HI, <i>o</i> -дихлорбензол, Δ	80
Me	Me	<i>i</i> : HI, метилпирролидон, Δ	64
Me	Me	<i>ii</i> : HI, <i>o</i> -дихлорбензол, Δ	58
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		<i>i</i> : HI, метилпирролидон, Δ	48
-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		<i>ii</i> : HI, <i>o</i> -дихлорбензол, Δ	61

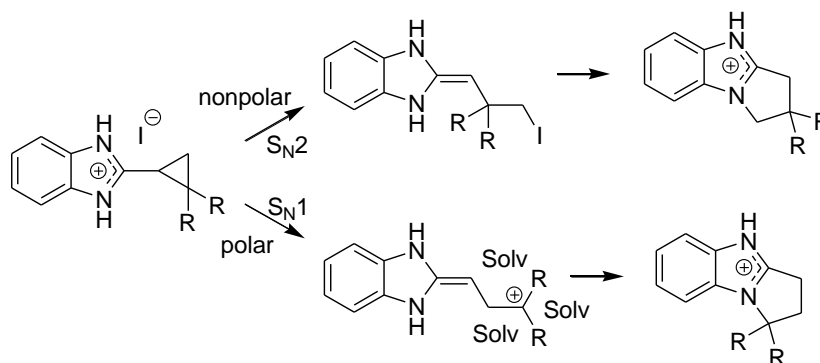


Схема 6

Возможно, что в неполярном растворителе раскрытие преимущественно протекает по механизму  $S_N2$ , а в полярном по механизму  $S_N1$  с образованием карбокатиона, который стабилизирован донорными группами и эффектом сольватации.

Далее мы синтезировали другие циклопропилзамещенные конденсированные азолы, которые были исследованы в данной реакции. Оказалось, что 2-циклопропилтиазолы являются более реакционно-способными в данной перегруппировке. Например, перегруппировка гидробромида 2-циклопропилбензотиазола **13** в дигидробензопирролотиазолия бромид **14** проходит на 100% менее чем за час уже при 150°C (Схема 7), тогда как перегруппировка гидробромида 2-циклопропилбензоимидазола в данных условиях протекает всего на 5%.

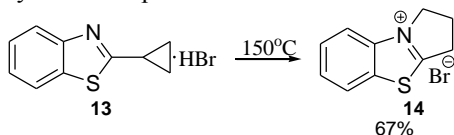


Схема 7

Продукт перегруппировки 2-циклопропилбензоксазола **15** оказался нестабильным. В условиях проведения перегруппировки происходит раскрытие оксазольного цикла под действием следов воды с образованием 1-(2-гидроксифенил)-пирролидин-2-она **16**.

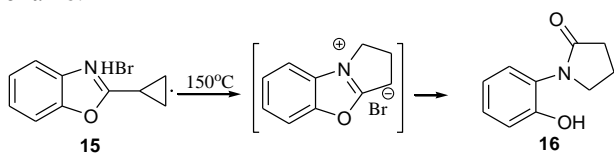


Схема 8

Таким образом, на ряде примеров мы изучили иминоциклопропан-пирролиновую перегруппировку 2-циклопропилбензимидазолов и 2-циклопропилтиазолов; показаны возможности ее применения в синтезе замещенных 2,3-дигидропирроло-бензимидазолов. Нами изучены закономерности протекания данной реакции, оказывающие влияние на ее эффективность и региоселективность.

## Экспериментальная часть

### 2,3-Дигидро-1H-бензо[d]пирроло[1,2-a]имидазол.

Гидробромид 2-циклопропил-1H-бензимидазола (1.00 г, 4.2 ммоль) нагревали при 200°C в течение 10 мин и охладили до комнатной температуры. Образовавшуюся массу измельчали, растворяли в 15 мл воды и полученный раствор фильтровали. К фильтрату прибавляли раствор 1.15 г (8.3 ммоль)  $K_2CO_3$  в 5 мл воды. Полученную смесь экстрагировали 3×15 мл хлористого метилена. Экстракт сушили безводным  $MgSO_4$  и упаривали. Выход 0.43 г (65%).

*Общий метод перегруппировки 2-циклопропилтиазолов.* К раствору 30 ммоль циклопропилтиазола в 35 мл метанола прибавляли 5.57 г (1.1 экв.) бромистоводородной кислоты (48%). Раствор перемешивали и упаривали в вакууме. Остаток выдерживали при 150°C в течение 30 мин и охлаждали до комнатной температуры. Образовавшуюся массу перекристаллизовывали из изопропанола.

## Библиографический список

1. Cloke J.B. // J. Am. Chem. Soc. 1929. V. 51. P. 1174
2. Tomilov Yu.V., Platonov D.N., Frumkin A.E., Lipilin D.L., Salikov R.F. // Tetrahedron Letters. 2010. V. 51. P. 5120.